İdrar Kültürlerinden İzole Edilen Enterik Bakterilerde Genişlemiş Spektrumlu β-Laktamaz Oluşturma Sıklığı ve Antibiyotik Duyarlılıkları

Extended-Spectrum β-Lactamase Production Rates and Antibiotic Susceptibilities Among Enterobacteriaceae *Isolated From Urine Cultures*

Dilek Karamanlıoğlu[1], Pınar Aysert-Yıldız[1], Melek Kaya[2], Nuran Sarı[1]

[1]Dr. Nafiz Körez Sincan Devlet Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
[2]Dr. Nafiz Körez Sincan Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmada, hastanemizdeki ayaktan ve yatan hastaların anlamlı bakteriüri saptanan idrar kültürlerinde üreyen patojen mikroorganizmaların dağılımının, *Enterobacteriaceae* üyeleri arasında genişlemiş spektrumlu β-laktamaz (GSBL) oluşturma sıklığının ve antibiyotiklere duyarlılığın araştırılması amaçlanmıştır.
Yöntemler: Ocak 2016-Aralık 2017 tarihleri arasında hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarına çeşitli birimlerden gönderilen idrarlardan pyüri saptanan ve kültürlerinde anlamlı bakteriüri olanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Üreyen bakterilerin tanımlanması, duyarlılık testleri ve GSBL yapımının araştırılması VITEK® 2 otomatize sistemiyle yapılmıştır.
Bulgular: Çalışmamızda toplam 4352 idrar örneğinde anlamlı bakteriüri saptandı. En sık izole edilen mikroorganizmalar *Escherichia coli, Klebsiella* spp. ve *Enterococcus* spp. idi. *Enterobacteriaceae* suşlarının %17.9'unda GSBL pozitifliği saptandı. GSBL pozitifliği erkeklerde, yatan hastalarda ve 65 yaş üzerinde daha sıktı (p<0.001). GSBL varlığında fosfomisin ve nitrofurantoin hariç diğer antibiyotiklerin duyarlılığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı. Ayaktan ve yatan hastalarda *E. coli* ve *Klebsiella* spp. için duyarlılık durumları incelendiğinde yatan hastalarda çoğu antibiyotiğin duyarlılığı daha düşük düzeydeydi. Hem *E. coli* hem de *Klebsiella* spp. için ayaktan hastalarda kullanılabilecek seçenekler arasında suşların duyarlılığının en yüksek olduğu antibiyotikler nitrofurantoin ve fosfomisin, en düşük olduğu antibiyotikler ise amoksisilin-klavulanat, trimetoprim-sülfametoksazol ve siprofloksasindi. En etkili parenteral ajanlar, piperasilin-tazobaktam, karbapenemler ve aminoglikozidlerdi.

Abstract

Objective: The aim of this study was to investigate the distribution of pathogens in urine cultures with significant bacteriuria from inpatients and outpatients, and to detect extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) production rates among *Enterobacteriaceae* and their antimicrobial susceptibilities in our hospital.
Methods: Urine specimens sent from various units to microbiology laboratory between January 2016 and December 2017 were examined, and urines with pyuria and yielding a significant bacteriuria were included in the study. The identification, susceptibility tests , and ESBL production of the bacteria were determined by the VITEK® 2 automated system.
Results: A total of 4352 urine specimens showed significant bacteriuria. The most commonly isolated microorganisms were *Escherichia coli, Klebsiella* spp. and *Enterococcus* spp. ESBL positivity was found in 17.9% of *Enterobacteriaceae*, and it was detected more frequently in bacteria isolated from males, inpatients and patients over 65 years of age (p<0.001). In the presence of ESBL positivity, sensitivity rates of nearly all antibiotics except fosfomycin and nitrofurantoin were significantly low. When antibiotic sensitivity rates of *E. coli* and *Klebsiella* spp. were compared between the outpatients and inpatients, antibiotic sensitivity rates in inpatients were low. Nitrofurantoin and fosfomycin were the most active antibiotics for both *E. coli* and *Klebsiella* spp. in outpatients; whereas amoxicillin-clavulanate, trimethoprim-sulfamethoxazole and ciprofloxacin were the less active ones. The most active parenteral antibiotics against *E. coli* and *Klebsiella* spp. were piperacillin-tazobactam, carbapenems and aminoglycosides.

ORCID iDs of the authors: D.K. 0000-0002-8160-8231; P.A.Y. 0000-0001-8737-9110; M.K. 0000-0002-4821-6121; N.S. 0000-0002-3165-4520

Cite this article as: Karamanlıoğlu D, Aysert-Yıldız P, Kaya M, Sarı N. [Extended-spectrum β-lactamase production rates and antibiotic susceptibilities among Enterobacteriaceae isolated from urine]. *Klimik Derg*. 2019; 32(3): 233-9. Turkish.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:
Dilek Karamanlıoğlu, Dr. Nafiz Körez Sincan Devlet Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Sincan, Ankara, Türkiye
E-posta/E-mail: drdilek79000@hotmail.com
(Geliş / Received: 22 Eylül / September 2018; Kabul / Accepted: 24 Mart / March 2019)
DOI: 10.5152/kd.2019.68

Sonuçlar: Ayaktan ve yatan hastalarda idrar yolu infeksiyonlarına yol açan mikroorganizmaların dağılımının ve antibiyotik direnç paternlerinin farklılığı nedeniyle, mikrobiyolojik verilerin belirli aralıklarla bölgesel olarak takip edilmesi, özellikle ampirik tedavi planı açısından klinisyenlere yol gösterecektir.
Klimik Dergisi 2019; 32(3): 233-9.

Anahtar Sözcükler: İdrar kültürleri, genişlemiş spektrumlu β-laktamazlar, *Enterobacteriaceae*.

Conclusions: Due to the differences in the distribution of microorganisms causing urinary tract infections in outpatients and inpatients, and their changing antibiotic susceptibility patterns, monitoring microbiological data in certain time periods will guide clinicians in terms of the empiric treatment plans.
Klimik Dergisi 2019; 32(3): 233-9.

Key Words: Urine cultures, *Enterobacteriaceae*, extended-spectrum β-lactamases.

Giriş

Üriner sistem infeksiyonları (ÜSİ) her yaş grubunda görülen, gerek hastane gerekse toplum kaynaklı infeksiyonlar içerisinde en sık karşılaşılan bakteriyel infeksiyonlardır (1). Tüm yaş gruplarında ve her iki cinste toplum kökenli ÜSİ'ye en sık neden olan mikroorganizmalar, Gram-negatif basiller olup bunlar arasında ilk sırayı *Escherichia coli* (%50-90) almaktadır (2-5). ÜSİ'lerin tedavisinde, sıklıkla ampirik olarak başlanan antibiyotiklere karşı giderek artan oranda direnç bildirilmektedir (4-7). Özellikle uzun süre hastane ve yoğun bakım ünitesi (YBÜ) yatışı olan hastalarda çoklu ilaca dirençli bakteriler ve fırsatçı mikroorganizmaların izole edilme olasılığı artmaktadır. Bu nedenlerle, ampirik tedavide kullanılacak antibiyotikler seçilirken ülkemizdeki, hatta bölgemizdeki direnç oranlarının iyi bilinmesi gerekmektedir. Bu çalışmada, hastanemizdeki ayaktan ve yatan hastaların anlamlı bakteriüri saptanan idrar kültürlerinde üreyen patojen mikroorganizmaların dağılımının, *Enterobacteriaceae* üyeleri arasında genişlemiş spektrumlu β-laktamaz (GSBL) oluşturma sıklığının ve antibiyotiklere duyarlılığın araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntemler

Ocak 2016-Aralık 2017 tarihleri arasında hastanemizde ayaktan tedavi edilen ve yatan hastalardan mikrobiyoloji laboratuvarına ÜSİ ön tanısıyla gönderilen idrarların kültür sonuçları retrospektif olarak incelendi. Gönderilen idrar numuneleri kantitatif yöntemle kanlı agar ve "eosin-methylene blue" (EMB) agarına ekilerek 35°C'de aerop koşullarda 18-24 saat inkübe edildi. Aynı zamanda tüm idrar örnekleri BT Uricell 1280 (Bilimsel Tıbbi Ürünler Paz. San. ve Tic. Ltd. Şti., İzmir, Türkiye) tam otomatik idrar otoanalizörü aracılığıyla mikroskopik olarak değerlendirildi; her büyük büyütme alanında ≥5 lökosit varlığı pyüri olarak kabul edildi. Pyüri varlığında idrar kültüründe saf kültür halinde $\geq 10^3$ cfu/ml üreme olması, anlamlı bakteriüri olarak kabul edildi. Yalnız anlamlı bakteriüri saptanan örneklerin sonuçları değerlendirildi. Birden fazla idrar kültüründe aynı mikroorganizma üreyen hastaların tekrarlayan kültürleri çalışmaya alınmadı. Üreyen bakterilerin idantifikasyon ve duyarlılık testlerinin yanı sıra *Enterobacteriaceae* üyelerinde GSBL varlığı VITEK® 2 (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) otomatize sistemiyle belirlendi.

Verilerin istatistiksel analizi Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows. Version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programında χ^2 testi (gerektiğinde Fisher'in kesin testi) kullanılarak yapıldı.

Bulgular

Hastalardan gönderilen toplam 4352 idrar örneğinde anlamlı bakteriüri saptandı. Üreme saptanan hastaların 3428 (%78.8)'i kadın, 924 (%21.2)'ü erkekti. Hastaların 1845 (%42.4)'i 18 yaş altında, 1731 (%39.8)'i 18-65 yaş arasında ve 776 (%17.8)'sı 65 yaşından büyüktü. Kadınlarda ortanca yaş 24 (aralık, 1-101), erkeklerde 40 (aralık, 1-94)'tı. Kültürlerin 4001 (%91.9)'i poliklinik hastalarından, 135 (%3.1)'i servis hastalarından, 216 (%5)'sı YBÜ hastalarından gönderilmişti. Elde edilen mikroorganizmaların 4052 (%93.1)'si Gram-negatif, 286 (%6.6)'sı Gram-pozitif bakteri ve 14 (%0.3)'ü *Candida* spp.'den oluşmaktaydı. Tüm birimlerde ve yaş gruplarında en sık izole edilen etken *E. coli* (n=3213) idi. İdrar kültürlerinde saptanan mikroorganizmaların örneklerin gönderildiği birimleri ve yaş gruplarına göre dağılımları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Etken dağılımları ayaktan/yatan hasta grubu, cinsiyet ve yaşa göre analiz edildiğinde *E. coli* ayaktan tedavi edilen hastalarda, kadınlarda ve 65 yaşın altındaki grupta daha sık saptanmıştır ($p<0.001$). Enterokok ve nonfermantatif bakteriler ise yatan hastalarda ve ≥65 yaş grubunda daha yüksek oranda saptanmıştır ($p<0.001$). Çocuk yaş grubu kendi içinde değerlendirildiğinde ≤1 yaş grubunda (n=507) en sık izole edilen etkenler, *E. coli* (%70.8), *Klebsiella* spp. (%17) ve *Proteus* spp. (%3.6); 1-5 yaş arası grupta (n=511) *E. coli* (%80.8), *Proteus* spp. (%8.2) ve *Klebsiella* spp. (%3.7); ≥5 yaş grubunda (n=827) *E. coli* (%85.2), *Proteus* spp. (%3.5) ve *Klebsiella* spp. (%3.4)'dir. *Klebsiella* spp. ≤1 yaş grubunda diğer yaş gruplarına göre daha yüksek oranda saptanmıştır ($p<0.001$). *Proteus spp.* sıklığı ise 1-5 arası grupta diğer yaş gruplarına göre daha fazladır ($p<0.001$).

İzole edilen 3899 enterik bakterinin 699 (%17.9)'unda GSBL pozitifliği saptanmıştır. GSBL pozitifliğinin demografik verilere göre dağılımı Tablo 2'de, GSBL-pozitif ve GSBL-negatif suşlardaki antibiyotik duyarlılık yüzdeleri Tablo 3'te gösterilmiştir. GSBL pozitifliği erkeklerde, yatan hastalarda ve ≥65 yaş grubunda daha sık saptanmıştır ($p<0.001$). GSBL varlığında fosfomisin ve nitrofurantoin hariç suşların diğer antibiyotiklere duyarlılığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (Tablo 3).

Ayaktan ve yatan hastalarda *E. coli* ve *Klebsiella* spp. için antibiyotik duyarlılık durumları incelendiğinde yatan hastalarda çoğu antibiyotiğin duyarlılığının daha düşük olduğu görülmüştür (Tablo 4). Hem *E. coli* hem de *Klebsiella* spp. için ayaktan hastalarda kullanılabilecek seçenekler arasında suşların duyarlılığının en yüksek olduğu antibiyotikler nitrofurantoin ve fosfomisin, en düşük olduğu antibiyotikler amoksisilin-klavulanat (AMC), trimetoprim-sülfametoksazol (SXT) ve siprofloksasin olmuştur. Parenteral tedavide kullanılan antibiyotiklerden suşların duyarlılığının en yüksek olduğu antibiyotikler piperasilin-tazobaktam (TZP), karbapenemler ve aminoglikozidlerdir.

Tablo 1. İzole Edilen Mikroorganizmaların Örneklerin Gönderildiği Birimlere ve Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

	Örneğin Gönderildiği Birim						Yaş						Toplam	
	Poliklinik		Servis		YBÜ		<18		18-64		≥65			
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Gram-Negatifler														
Escherichia coli	3213	(80.3)	77	(57)	92	(42.5)	1477	(80.1)	1374	(80.5)	531	(66.4)	3382	(77.7)
Klebsiella spp.	288	(7.2)	18	(13.3)	19	(8.7)	133	(7.2)	122	(7.1)	70	(8.8)	325	(7.5)
Proteus spp.	130	(3.2)	2	(1.4)	3	(1.3)	89	(4.8)	29	(1.7)	17	(2.1)	135	(3.1)
Pseudomonas spp.	66	(1.6)	5	(3.7)	16	(7.4)	30	(1.6)	23	(1.3)	34	(4.2)	87	(2)
Enterobacter spp.	29	(0.7)	-	-	2	(0.9)	12	(0.7)	8	(0.5)	11	(1.4)	31	(0.7)
Acinetobacter spp.	9	(0.2)	4	(2.9)	13	(6.0)	2	(0.1)	11	(0.6)	13	(1.6)	26	(0.6)
Serratia spp.	9	(0.2)	3	(2.2)	4	(1.8)	5	(0.3)	3	(0.2)	8	(1.0)	16	(0.4)
Morganella spp.	5	(0.1)	-	-	-	-	2	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.2)	5	(0.1)
Citrobacter spp.	3	(0.07)	-	-	-	-	2	(0.1)	0	(0)	1	(0.1)	3	(0.06)
Providencia spp.	2	(0.04)	-	-	-	-	1	(0.1)	0	(0)	1	(0.1)	2	(0.04)
Tanımlanmamış Gram-negatif basil	36	(0.8)	1	(0.7)	3	(1.3)	19	(1.0)	16	(0.9)	5	(0.6)	40	(0.9)
Gram-pozitifler														
Enterococcus spp.	90	(2.2)	17	(12.5)	42	(19.4)	27	(1.5)	49	(2.9)	73	(9.1)	149	(3.4)
KNS	63	(1.5)	3	(2.2)	9	(4.1)	25	(1.4)	34	(2.0)	16	(2.0)	75	(1.7)
S. aureus	52	(1.2)	1	(0.7)	5	(2.3)	19	(1.0)	31	(1.8)	8	(1.0)	58	(1.3)
Streptococcus spp.	4	(0.09)	-	-	-	-	0	(0)	3	(0.2)	1	(0.1)	4	(0.9)
Mayalar														
Candida spp.	2	(0.04)	4	(2.9)	8	(3.7)	2	(0.1)	3	(0.2)	9	(1.1)	14	(0.3)
Toplam	4001	(100)	135	(100)	216	(100)	1845	(100)	1707	(100)	800	(100)	4352	(100)

YBÜ: yoğun bakım ünitesi, KNS: koagülaz-negatif stafilokoklar.

Tablo 2. *Enterobacteriaceae* Üyelerindeki (n=3899) Geniş Spektrumlu *β*-Laktamaz Pozitifliğinin Demografik Verilere Göre Dağılımı

	GSBL-Pozitif (%)	GSBL-Negatif (%)	*p*
Cinsiyet			
Kadın (n=3160)	15.8	84.2	<0.001
Erkek (n=739)	27.1	72.9	
Gönderildiği yer			
Ayaktan (n=3679)	17.0	83.0	<0.001
Yatan (n=220)	32.7	67.3	
Yaş (yıl)			
<18 (n=1721)	19.9	80.1	
18-65 (n=1559)	13.3	86.7	<0.001
>65 (n=619)	24.1	75.9	
Toplam	17.9	82.1	

GSBL: genişlemiş spektrumlu β-laktamaz.

Tablo 3. Geniş Spektrumlu β-Laktamaz-Negatif ve Geniş Spektrumlu β-Laktamaz-Pozitif *Enterobacteriaceae* Suşlarında Antibiyotik Duyarlılık Yüzdeleri

	GSBL-Negatif (%)	GSBL-Pozitif (%)	*p*
Amoksisilin-klavulanat	71.7	10.3	<0.001
Piperasilin-tazobaktam	99.3	97.6	0.005
Meropenem	97.2	84.3	<0.001
Amikasin	94.9	78.3	<0.001
Gentamisin	97.3	85.8	<0.001
Siprofloksasin	93.9	10.0	<0.001
Trimetoprim-sülfametoksazol	92.7	62.7	<0.001
Fosfomisin	97.6	95.5	0.144
Nitrofurantoin	98.4	98.2	0.826
Tigesiklin	94.3	41.5	<0.001

GSBL: genişlemiş spektrumlu β-laktamaz.

Tablo 4. Ayaktan ve Yatan Hastalardan İzole Edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. Suşlarının Antibiyotik Duyarlılık ve Geniş Spektrumlu β-Laktamaz Pozitiflik Yüzdeleri

	Escherichia coli			***Klebsiella* spp.**		
	Ayaktan (n=3213)	**Yatan (n=169)**	***p***	**Ayaktan (n=288)**	**Yatan (n=37)**	***p***
Amoksisilin-klavulanat	57.9	52.6	0.313	58.0	34.6	0.026
Seftriakson	78.3	45.5	<0.001	64.1	40	0.297
Seftazidim	81.2	63	0.019	69.7	33.3	0.032
Sefuroksim	82.9	55.1	<0.001	75.7	46.7	0.018
Piperasilin-tazobaktam	99.6	92.0	<0.001	99.2	95.2	0.140
Ertapenem	99.2	92.5	<0.001	92.5	64.0	<0.001
Meropenem	99.6	95.4	<0.001	93.9	67.4	<0.001
Siprofloksasin	79.3	58.8	<0.001	75.0	41.7	0.001
Amikasin	92.7	90.6	<0.001	97.3	84.4	<0.001
Gentamisin	96.1	87.2	0.004	96.3	88.9	0.301
Trimetoprim-sülfametoksazol	69.6	60.0	0.002	76.0	62.0	0.004
Nitrofurantoin	98.9	96.6	0.128	98.7	100	0.702
Fosfomisin	99.5	87.8	<0.001	93.3	71.4	0.017
GSBL pozitifliği	17.0	32.0	<0.001	24.5	45.9	0.006

GSBL: genişlemiş spektrumlu β-laktamaz.

İrdeleme

Basit ÜSİ'lerde tedavi sıklıkla idrar kültürü istenilmeden ampirik olarak verilmekte, komplike infeksiyonlarda ise ampirik olarak başlanıp kültür sonucuna göre nihai tedavi planlanmaktadır. Giderek artan direnç oranları göz önüne alındığında, bakterilerin antibiyotik duyarlılıklarındaki bölgesel değişimlerin bilinmesi ve bu değişimlerin takip edilmesi tedavinin etkinliği açısından önem taşımaktadır.

ÜSİ'lerin en sık görülen etkeni tüm dünyada *E. coli*'dir. Çalışmamızda kültürlerin %80.3'ünden *E. coli* izole edilmiştir ve tüm alt gruplarda en sık karşılaşılan etken *E. coli* olmuştur. *E. coli* dışında *Klebsiella* spp., *Enterococcus* spp., *Proteus* spp. ve *Pseudomonas* spp. diğer sık saptanan bakterilerdir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda da sıklıkları ayaktan ve yatan hastalarda değişmekle beraber benzer etkenler saptanmıştır (1,8,9). Çalışmamızda özellikle <65 yaşta ve kadınlarda *E. coli* anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bununla beraber yatan hastalarda ve ≥65 yaş grubunda *E. coli* baskınlığı azalmış, nonfermantatif bakteri ve enterokokların sıklığı artmıştır. Çalışmamızda *Candida* spp.'ye bağlı ÜSİ'ler az sayıda olmasına karşın %85'i yatan hastalarda ve özellikle YBÜ hastalarında görülmüştür. Bu durum servis ve YBÜ'lerde yaygın antibiyotik ve idrar sondası kullanımına bağlanmıştır.

Çalışmamızda çocuk hasta grubu incelendiğinde etkenler benzer olmakla beraber ≤1 yaş grubunda *Klebsiella* spp. sıklığının ve 1-5 yaş arası grupta *Proteus* spp. sıklığının diğer yaş gruplarına göre fazla olduğu dikkati çekmiştir. Aydemir ve arkadaşları (10)'nın çalışmasında da benzer sonuçlara ulaşılmıştır.

Enterik bakterilerde GSBL pozitifliği son yıllarda hem toplum kökenli hem de hastane kökenli infeksiyonlarda hızla artış göstermekte, tedavi başarısızlıkları ve komplikasyonlara neden olmaktadır. Direnç durumunun yakından izlenmesi, uygunsuz antibiyotik kullanımının azaltılması ve tedavi başarılarının artırılması için gereklidir. Dünyada bu konuda pek çok çalışmayla direnç verileri izlenmektedir. 2009-2010 yıllarında dünyanın çeşitli bölgelerinden 30 kadar ülkenin dahil olduğu, yatan hastalarla yapılan SMART çalışmasında ÜSİ'lerden izole edilen *E. coli*'lerde GSBL oluşturma oranı %17.9 olarak saptanmış, en yüksek oranın %27.7 ile Asya-Pasifik bölgesine ait olduğu bildirilmiştir (11). EARS-Net verilerine göre Avrupa bölgesinde kuzeyden güneye ve doğuya doğru gidildikçe GSBL pozitifliğinin arttığı ve Bulgaristan'da *E. coli*'de %40.4'e, *Klebsiella* spp.'de %74.8'e kadar yükseldiği görülmektedir (12). İspanya'da yapılan bir çalışmada, GSBL üreten *E. coli*'ye bağlı infeksiyon sıklığının yıllar içinde artış gösterdiği ve bu suşların GSBL üretmeyen suşlara göre antibiyotiklere daha dirençli oldukları bildirilmiştir (13). Ülkemizde çeşitli merkezlerde yapılan çalışmalarda GSBL pozitifliği yıllara, ayaktan ve yatan hasta grubuna ve bölgelere göre farklılık göstermektedir. Ülkemizden 101 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde 2002-2006 yıllarında ÜSİ'lerden izole edilen *E. coli* suşlarında GSBL pozitifliği %10.6 iken 2008-2012 yıllarında bu oranın 28.1'e yükseldiği gösterilmiştir (14). Ayaktan ve yatan hastalardan izole edilen üriner *Klebsiella* spp. suşlarında Turan ve arkadaşları (15)'nın çalışmasında 2003 yılında GSBL oranı %10, 2007 yılında %12.8 saptanmış; Göker ve arkadaşları (16)'nın 2006-2007 yılları arasında yatan hastalar ve uzun süreli antibiyotik kullanımı olan nefroloji polikliniği hastalarıyla yaptığı çalışmada bu oran %39 bulunmuştur. İstanbul'da 2012 yılında yatan hastalarla yapılan bir çalışmada *E. coli* ve *Klebsiella* spp.'de GSBL pozitifliği %55 civarında bulunmuştur (17). Çalışmamızda tüm hastalardan izole edilen *Enterobacteriaceae* suşlarında GSBL oranı %17.9

bulunmuş olup yatan hastalarda, erkeklerde ve ≥65 yaş grubunda GSBL pozitifliği anlamlı oranda yüksek saptanmıştır. *E. coli*'de %17.7 olan GSBL oranı ayaktan grupta %17 iken yatan hastalarda %32'dir. *Klebsiella* spp.'de ise %27 olan GSBL oranı ayaktan hastalarda %24.5, yatan hastalarda %45.9'dur. GSBL risk faktörlerini araştıran Japonya'da yapılan bir çalışmada erkek cinsiyet, kardiyak hastalıklar, intübasyon, son 60 gün içinde geçirilen majör cerrahi ve antibiyotik kullanımı risk faktörü olarak tespit edilmiştir. İnfeksiyonun toplum kökenli ve hastane kökenli olması GSBL için bağımsız risk faktörü olarak saptanmamıştır (18). Çalışmamızda ve ülkemizden yapılan pek çok çalışmada yatan hasta grubunda GSBL pozitifliği yüksek saptanmıştır. Bu grup hastalarda oral antibiyotik seçeneklerinin oldukça kısıtlı olması nedeniyle infeksiyonun yatarak tedavi edilme ihtimali artmaktadır. Yatan hastalarda GSBL sıklığının daha fazla olmasının bir sebebi de bu durum olabilir.

Çalışmamızda çocuk hastalarda GSBL pozitifliği %19.9 oranında saptanmış olup bu oran 18-65 yaş arası gruba göre daha yüksek bulunmuştur. 2012-2015 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hastanesi'nde ayaktan ve yatan hastalarla yapılan bir çalışmada GSBL pozitiflik oranı %22.8 (19), 2014-2015 yıllarında hastaneye yatırılarak tedavi edilen hastalarla yapılan bir diğer çalışmada %33.3 bulunmuştur (20). Diyarbakır'da çocuk polikliniğine başvuran hastalarla yapılan bir diğer çalışmada GSBL oranı *E. coli*'de %46.4, Klebsiella spp. suşlarında %39.5 saptanmıştır (21). Çocuklardaki bu yüksek GSBL oranları, ÜSİ'lerin tekrarlama oranlarının çocuklarda fazla olması ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin uygunsuz kullanımına bağlanmaktadır.

GSBL enzimini kodlayan plazmidler sıklıkla aminoglikozidler, sülfonamidler ve florokinolonlar gibi diğer antibiyotik sınıflarında dirence neden olan genleri de taşımaktadır. Bu durum bakterilerde çoklu ilaç direncine yol açmakta ve tedavi seçeneklerini sınırlamaktadır (18). Çalışmamızda GSBL pozitifliği olan hastalarda fosfomisin ve nitrofurantion dışında diğer antibiyotik gruplarında duyarlılık oranlarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanması bu durumu desteklemektedir. Çalışmamızda özellikle AMC ve siprofloksasin duyarlılıkları GSBL-pozitif suşlarda belirgin olarak düşük saptanmıştır. Gülcan ve arkadaşları (1)'nın çalışmasında da benzer şekilde GSBL-pozitif suşlarda negatiflere göre nitrofurantion ve fosfomisin dışındaki grupların (AMC, TPZ, aminoglikozidler, kinolonlar ve sülfonamidlerde) duyarlılığı düşük saptanmıştır. GSBL-pozitif ve GSBL-negatif *E. coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarında antibiyotik duyarlılık değişimlerinin izlendiği diğer bir çalışmada GSBL-pozitif grupta aminoglikozidler, kinolonlar, SXT ve tigesiklinin duyarlılığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanırken, karbapenemler için direnç çok düşük olduğu için istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmemiştir (17).

Çalışmamızda *E. coli* ve *Klebsiella* spp. için ayaktan ve yatan hasta gruplarında antibiyotik duyarlılıkları ayrı olarak incelenmiştir. Aykan ve Çiftçi (14)'nin 1996-2012 yılları arasında idrar kültürlerinden izole edilen *E. coli* suşlarının antibiyotik direnç değişimlerinin meta-analitik incelenmesinin yapıldığı çalışmasında, imipenem hariç tüm antibiyotik direnç oranlarının yatan hasta grubunda yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayaktan hasta grubuna ait verilerde ise AMC (%34.5), SXT (%47.1) ve siprofloksasin (%20.1) direnç oranları yüksek bulunmuştur. Yıllara göre; nitrofurantoine dirençte azalma, siprofloksasin, kotrimoksazol oranlarında ise artma izlenmiştir (14). Çalışmamızda ayaktan hasta grubunda oral antibiyotikler içinde *E. coli* için en düşük duyarlılık benzer şekilde AMC (%57.9), SXT (%69.6) ve siprofloksasinde (%79.3) saptanmıştır. Bu durum ayaktan hastalarda bu antibiyotiklerin yaygın kullanımıyla açıklanabilir. Buna karşın fosfomisin ve nitrofurantoinin duyarlılık oranları oldukça yüksektir (ayaktan hastalarda sırasıyla %99.5 ve %98.9). Fosfomisin, uzun yıllardır ÜSİ tedavisinde kullanılmasına rağmen, dünyada ve ülkemizde *E. coli* suşlarındaki direnç oranı son derece düşüktür. Ülkemizde yapılan çalışmalarda direnç %0-11.5 arasında bulunmakla beraber çoğu çalışmada %1'in altında saptanmıştır (22). Dünyada çeşitli ülkelerden verileri inceleyen geniş çaplı bir meta-analizde fosfomisin duyarlılık oranları %81-100 arasında saptanmıştır (23). Fosfomisinin GSBL-pozitif *E. coli* izolatları üzerine oldukça etkili olması, kullanım kolaylığı, toksik etkisinin az olması, idrarda yüksek konsantrasyona erişebilmesi gibi nedenlerle toplum kökenli ÜSİ'lerin tedavisinde tercih edilebilecek bir antibiyotik seçeneği haline gelmiştir (22,23). Nitrofurantoin için ülkemizdeki veriler incelendiğinde duyarlılık oranları %85'in üzerinde saptanmıştır (4,9,24). Ampisilin, AMC, siprofloksasin, SXT gibi sık kullanılan antibiyotiklerdeki artan direnç göz önüne alındığında nitrofurantoin de fosfomisinle birlikte yüksek duyarlılık oranları nedeniyle komplikasyonsuz ÜSİ'lerde öncelikli tedavi seçeneği haline gelmiştir. *E. coli*'de intravenöz seçenekler içinde en yüksek duyarlılık TZP, karbapenemler ve aminoglikozidlerde saptanmıştır. Buna karşın yatan hastalarda kinolon duyarlılığı, çalışmamızda %58.8 gibi düşük bir değerdedir. Yılmaz ve arkadaşları (25) da benzer şekilde *E. coli* için en yüksek duyarlılık oranlarını karbapenemlere (%96.4-98.9) ve amikasine (%94.6) karşı tespit etmiştir. Gülcan ve arkadaşları (1)'nın çalışmasında yatan hastalarda imipenem ve amikasine karşı direnç saptanmamış, TZP'ye karşı %23.7'lik direnç oranı görülmüş, kinolon direnci ise %62.2 gibi çok yüksek bir değerde çıkmıştır. Bu durum yatan hastalardaki yüksek GSBL pozitiflik oranıyla (%51) açıklanmıştır. Biz de çalışmamızda GSBL-pozitif izolatlarda karbapenem direncini %15.7 gibi azımsanmayacak bir oranda saptadık. Bu direncin giderek artması halinde, bu durumun gelecekte ciddi sıkıntılara neden olacağı açıktır.

Klebsiella spp., birçok çalışmada ÜSİ'lerde *E. coli*'den sonra ikinci sıklıkta izole edilmekte ve genellikle antibiyotik direnç oranları *E. coli*'ye göre daha yüksek olarak bildirilmektedir (8). Çalışmamızda da genel olarak bakıldığında *Klebsiella* spp. suşlarında antibiyotik direnç oranları daha yüksektir ve bu durum en belirgin olarak karbapenemlerde ortaya çıkmaktadır. *E. coli*'de karbapenem duyarlılığı yatan hastalarda düşük olmakla beraber yine de duyarlılık oranları %90'ın üzerinde saptanmıştır fakat *Klebsiella* spp.'de yatan hasta grubunda duyarlılığın yüzde 60'lara düşmesi endişe vericidir. Karbapeneme dirençli *Klebsiella* türleri son zamanlarda ülkemizde de artan sıklıkta görülmekte ve özellikle YBÜ'lerde salgınlara neden olmaktadır. Duman ve arkadaşları (26)'nın çalışmasında, 2013-2017 yılları arasında *Klebsiella* suşlarındaki karbapenem direncinin giderek arttığı, 2017 yılında poliklinik

hastalarında %2.4, YBÜ hastalarında %36.5'e çıktığı görülmüştür. 2016 yılında yayımlanan başka bir çalışmada ÜSİ olan yatan hastalardan elde edilen *Klebsiella* suşlarında imipenem direnci %36 olarak saptanmıştır (27). Çalışmamızda *Klebsiella* suşlarında ertapenem duyarlılığı ayaktan hastalarda %92.5, yatanlarda %64, meropenem duyarlılığı ise ayaktan hastalarda %93.9, yatanlarda %67.4 olarak saptanmıştır. Tedavisi oldukça zor olan bu mikroorganizmalarla meydana gelen infeksiyonlarda mortalite ve morbiditenin arttığı, hastanede yatış süresinin uzadığı ve tedavi maliyetlerinde artış olduğu bilinmektedir (28).

Bu veriler göz önüne alındığında komplike ÜSİ'lerde hastanın ciddiyetine göre gerektiğinde TZP ve karbapenemlerle tedaviye başlanarak kültür sonucuna göre tedavinin deeskalasyonu akılcı olabilir. Ancak *Klebsiella* spp. riski yüksek olan yatan ve yoğun bakım hastalarında karbapenem direnci açısından dikkatli olunmalıdır. Tedavinin ayaktan verilmesi gereken komplike ÜSİ'lerde aminoglikozidlerin de iyi bir seçenek olabileceği akılda tutulmalıdır.

Sonuç olarak, *E. coli* temel ÜSİ etkeni olmakla beraber farklı hasta gruplarında etkenler ve duyarlılıklar değişebilmektedir. *Enterobacteriaceae* üyelerinde GSBL pozitifliği tedavi başarısızlığına yol açabilecek oranlarda saptanmakta, GSBL-pozitif ve GSBL-negatif bakterilerde sefalosporinler dışında diğer antibiyotiklerin duyarlılığında da düşme olabilmektedir. Ayaktan ve yatan hastalarda *E. coli* ve *Klebsiella* suşlarının duyarlılıkları farklı olabilmekte ve özellikle ampirik tedavi seçiminde bu durumun gözetilmesi gerektiği düşünülmektedir. Bölgesel direnç oranlarının belirlenmesi için her hastane kendi antibiyotik direnç oranlarını periyodik olarak izlemeli ve ampirik tedavi seçiminde bu veriden yararlanılmalıdır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Kaynaklar

1. Gülcan A, Aslantürk A, Gülcan E. İdrar kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve in vitro antibiyotik duyarlılık durumları. *Abant Med J.* 2012; 1(3): 129-35. [CrossRef]
2. Mamıkoğlu L, İnan D. İdrar yolu enfeksiyonları. *In:* Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 1487-506.
3. Uyanık M, Hancı H, Yazgı H. Üriner sistem enfeksiyonlarından soyutlanan toplum kökenli Escherichia coli suşlarına fosfomisin trometamolün ve bazı antibiyotiklerin in-vitro etkinliği. *Ankem Derg*. 2009; 23(23): 172-6.
4. Pullukçu H, Aydemir Ş, Işıkgöz Taşbakan M, Sipahi OR, Çilli F, Ulusoy S. Nitrofurantoinin idrar kültürlerinden soyutlanan Escherichia coli suşlarına in vitro etkinliği. *İnfeks Derg.* 2007; 21(4): 197-200.
5. Kadanalı A. Üriner sistem enfeksiyonları. *Eurasian J Med.* 2006; 38(3): 119-23.
6. Arman D, Ağalar C, Dizbay M, *et al.* Birinci basamak sağlık merkezlerinde toplum kökenli alt üriner sistem enfeksiyonları: etkenler ve antimikrobiyal duyarlılıkları. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob*. 2012; 1: 10.
7. Etienne M, Lefebvre E, Frebourg N, *et al.* Antibiotic treatment of acute uncomplicated cystitis based on rapid urine test and local epidemiology: lessons from a primary care series. *BMC Infect Dis.* 2014; 11(14): 137. [CrossRef]
8. Dündar D, Willke A, Sönmez Tamer G. İdrar yolu infeksiyonu etkenleri ve antibiyotik duyarlılıkları. *Klimik Derg*. 2008; 21(1): 7-11.
9. Bayram Y, Eren H, Berktaş M. İdrar örneklerinden izole edilen bakteriyel patojenlerin dağılımı ve GSBL pozitif ve negatif Escherichia coli suşlarının fosfomisin ve diğer antimikrobiyallere duyarlılık paterni. *Ankem Derg.* 2011; 25(4): 232-6. [CrossRef]
10. Aydemir C, Aydemir H, Polat R, *et al.* Pediyatrik yaş grubunda üriner sistem infeksiyonlarına sebep olan üropatojenlerin dağılımının ve antimikrobiyal dirençlerinin değerlendirilmesi. *Klimik Derg*. 2008; 21(3): 118-21.
11. Hoban D, Nicolle L, Hawser S, Bouchillon S, Badal R. Antimicrobial susceptibility of global in patient urinary tract isolates of *Escherichia coli*: results from the Study for Monitoring Antimicrobial ResistanceTrends(SMART) program: 2009-2010. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2011; 70(4): 507-11. [CrossRef]
12. Mazzariol A, Bazaj A, Cornaglia G. Multi-drug-resistant Gram-negative bacteria causing urinary tract infections: a review. *J Chemother*. 2017; 29(1): 2-9. [CrossRef]
13. Calbo E, Romaní V, Xercavins M, *et al.* Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother*. 2006; 57(4): 780-3. [CrossRef]
14. Aykan ŞB, Çiftçi İH. Türkiye'de idrar kültürlerinden izole edilen Escherichia coli suşlarının antibiyotiklere direnç durumu: bir meta-analiz. *Mikrobiyol Bül.* 2013; 47(4): 603-18. [CrossRef]
15. Turan D, Kipritçi Ö, Aydın D. 2002-2007 yılları arasında incelenen idrar örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere direnç oranları [Özet]. *Ankem Derg*. 2008; 22 (Suppl. 1): 30.
16. Göker G, Kaya I, Aydın D, Gürler N. Üriner sistemden izole edilen Escherichia coli, Klebsiella ve enterokok cinsi bakterilerde fosfomisin duyarlılığının araştırılması. *Ankem Derg.* 2007; 21(4): 219-22.
17. Hacıseyitoğlu D, Çağ Y, Başgönül S, Özer S. Çeşitli Klinik örneklerden izole edilen Escherichia coli ve Klebsiella pneumoniae izolatlarinin antibiyotiklere direnç durumu. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg*. 2014; 44(3): 101-6.
18. Nakai H, Hagihara M, Kato H, *et al.* Prevalence and risk factors of infections caused by extended-spectrum b-lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae. *J Infect Chemother*. 2016; 22(5): 319-26. [CrossRef]
19. Kömürlüoğlu A, Aykaç K, Özsürekçi Y, *et al.* Gram negatif idrar yolu enfeksiyonu etkenlerinin antibiyotik direnç dağılımı: tek merkez deneyimi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi.* 2018; 12(1): 10-7.
20. Temiz R, Özgürhan G, Hacıhamdioğlu D. Yatırılarak tedavi edilen çocukluk çağı üriner sistem enfeksiyonunda antibiyotik duyarlılık profili, tek merkez deneyimi. *Çocuk Dergisi.* 2017; 17(3): 114-21.
21. Conkar S, Demirkaya S. Çocuklarda idrar örneklerinden saptanan toplum kaynaklı gram negatif mikroorganizmaların dağılımı ve 2013 yılı antibiyotik dirençleri. *Dicle Tıp Derg.* 2015; 42(2): 181-5. [CrossRef]
22. Uzun A, Gülen D, Tanrıverdi Y, Kaya AD. Fosfomisin ve bazi antimikrobiyal ajanların üriner Escherichia coli izolatlarına in vitro etkinliğinin değerlendirilmesi. *Klimik Derg.* 2012; 25(2): 77-80. [CrossRef]
23. Vardakas KZ, Legakis NJ, Triarides N, Falagas ME. Susceptibility of contemporary isolates to fosfomycin: a systematicreview of the literature. *Int J Antimicrob Agents*. 2016; 47(4): 269-85. [CrossRef]
24. Çalgın MK, Çetinkol Y, Altunçekiç Yıldırım A. İdrar örneklerinden izole edilen Escherichia coli suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi ve antibiyotiklere direnç oranları. *ODÜ Tıp Derg.* 2014; 1(2): 36-40.
25. Yılmaz E, Özakın C, Sınırtaş M, Gedikoğlu S. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Bakteriyoloji Laboratuvarı'nda 1999-2002 yılları arasında idrar örneklerinden izole edilen mikro-organizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *İnfeks Derg*. 2005; 19(1): 91-6.

26. Duman Y, Kuzucu C, Tekerekoglu MS, Cakil B, Yakupogullari Y, Kaysadu H. Changing trends of carbapenem resistance of Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae strains isolated from intensive care units, inpatient services and outpatient's clinics: a five years retrospective analysis. *Med Science*. 2018; 7(3): 532-5. **[CrossRef]**
27. İstanbullu Tosun A, Demirci M, Yılmaz M, *et al*. İdrar yolu infeksiyonlarından izole edilen Escherichia coli ve Klebsiella pneumoniae suşlarının antimikrobiyal direnç oranları. *Ankem Derg*. 2016; 30(1): 1-6.
28. Demiray T, Aydemir Ö, Kılıç Ü, Yılmaz K, Köroğlu M, Altındiş M. Karbapenem dirençli Klebsiella pneumoniae izolatlarında karbapenemaz saptanmasında karbapenemaz inaktivasyon testinin kullanımı. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg*. 2017; 47(2): 78-82.